

## STIMULUS-RESPONSIVE MATERIAL

Patent Number: JP7138553

Publication date: 1995-05-30

Inventor(s): MOCHIZUKI AKIRA

Applicant(s): TERUMO CORP

Requested Patent:  JP7138553

Application Number: JP19930288903 19931118

Priority Number(s):

IPC Classification: C09K3/00

EC Classification:

Equivalents:

---

### Abstract

---

**PURPOSE:** To obtain a stimulus-responsive material which changes its spatial quantity on receiving two or more stimuli by using a block or graft copolymer having at least two kinds of stimulus-responsive polymer chains having different solubility parameters.

**CONSTITUTION:** The title material is a block or graft copolymer having two kinds of stimulus-responsive polymer chains A and B, noncompatible with each other and having different solubility parameters. On responding to a plurality of stimuli, the copolymer absorbs or discharges water, changing its length, area, or volume. Polymer chains A and B, each responding to temp. and/or pH, pref. respond at 0-70 deg.C and at a pH of 3-11 from the viewpoint of a living body component in the application area such as an artificial muscle. A methylcellulose chain and a polymer chain comprising alkylated acrylamide monomer units are examples of a temp.-responsive polymer chain; a polymer chain comprising dissociatable monomer units such as (meth)acrylic acid units is usable as a pH-responsive polymer chain. The material can be used as a higher-order-motion actuator which changes every time it receives multiple stimuli.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-138553

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 9 K 3/00

識別記号  
Z

厅内整理番号

Z

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全4頁)

(21) 出願番号 特願平5-288903

(22) 出願日 平成5年(1993)11月18日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 望月 明

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(54) 【発明の名称】 刺激応答性材料

(57) 【要約】

【目的】複数の刺激に対しそれぞれ独立して応答を示す  
刺激応答性材料を提供する事にある。

【構成】溶解度パラメーターの異なる刺激応答性ポリマー鎖A及びポリマー鎖Bから構成される一般式A<sub>m</sub>B<sub>n</sub>  
(m, nは1~5の整数)で示されるブロック又はグラフト共重合体を主構成成分とする材料。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】溶解度パラメーターの異なる少なくとも2つの刺激応答性ポリマー鎖から構成されるブロック又はグラフト共重合体を主構成成分とする材料で、少なくとも2以上の刺激条件に対し空間量が変化することを特徴とする刺激応答性材料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は水の存在下において刺激を与える事により、空間量の変化を伴う刺激応答性材料に関する。更に詳しくは温度変化及び/又はpH変化により膨潤収縮を可逆的に繰り返すことの可能な材料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】これまでに刺激応答性を発現するポリマー、材料は多く知られているおり、その刺激としては温度、光、pH、イオン濃度、電位、溶媒親和力などが利用されている。

【0003】例えば温度応答性を示す例としてはポリ-N-イソプロピルアクリルアミドを始めとしたアクリルアミド系ポリマー、ポリビニルメチルエーテルが、pH応答性を示す例としてはポリアクリル酸/PVAブレンド物などが知られており、人工筋肉をはじめとしたアクチュエーター、エネルギー変換用素材、薬剤のコントロールリリース、細胞培養などへの利用が試みられている。

【0004】このような刺激応答性は基本的には材料マトリクス中への液体(水)の吸収とマトリクス中からの液体(水)の排除の繰り返しにより起こるものである。従来の材料に於いては複数の刺激にそれぞれ応答するものではなく単一刺激単一応答であり単機能のものしか知られていなかった。そのために用途としては極めて限定されたものに成らざるを得なかった。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明はこのような状況を鑑み、複数の刺激に対しそれぞれ独立して応答を示す刺激応答性材料を提供する事にある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】複数の刺激に応答させる為にはそれぞれの刺激応答性材料を混合すれば基本的に目的を達成させられると考えられるが、実際にはポリマーの多くははポリマー間で非相溶系であり混合しないのが通常であり、相溶系を見いだすことは大変な労力を必要とし、仮に相溶系を見いだしたとしても、用途展開は極めて限定されたものとなる。本発明者らは各刺激に応答するポリマーを用いブロック、或はグラフト共重合体とすることでこれらの問題点を解決出来る事を見いだした。即ち、本発明は以下に因って達成される。

【0007】(1) 溶解度パラメーターの異なる刺激応答性ポリマー鎖A及びポリマー鎖Bから構成される一般

式 $A_m B_n$  ( $m, n$  は 1 ~ 5 の整数) で示されるブロック又はグラフト共重合体を主構成成分とする材料で、少なくとも 2 以上の刺激条件に対し空間量が変化する刺激応答性材料。

(2) 刺激応答性が温度応答性及び/又は pH 応答性である (1) 記載の刺激応答性材料。

(3) 刺激に対し変化する空間量が長さ、面積、体積である (1) または (2) 記載の刺激応答性材料。

10 (4) ポリマー鎖 A 及び/又は B の温度応答領域が 0 ℃ から 70 ℃ の範囲に存在する (1) ~ (3) 記載の刺激応答性材料。

(5) ポリマー鎖 A 及び/又は B の pH 応答領域が pH 3 ~ pH 11 の範囲に存在する (1) ~ (3) 記載の刺激応答性材料。

【0008】本発明の刺激応答性材料はその用途として人工筋肉、薬剤のコントロールリリース、蛋白質等の生体成分の分離精製、細胞培養などが中心になると考えられる事からマイルドな刺激に対し応答する事が望まれる。

20 【0009】本発明の刺激応答性材料を構成する一般式  $A_m B_n$  で現されるブロックまたはグラフト共重合体に於いてポリマー鎖 A 及び B は共に温度応答性を有する場合、一方が温度応答性、他方が pH 応答性を有する場合、共に pH 応答性を有する場合がある。温度応答性は 0 ℃ ~ 70 ℃ の範囲で発現される事が望まれる。0 ℃ 以下では本発明の材料が使用される条件が水系であることから凍結等の問題が生じ、又、70 ℃ 以上では蛋白質等の生体成分にとって変成等の問題を起こさせるため望ましくない。pH 応答性は pH 3 ~ pH 11 の範囲で発現される事が望ましい。pH 2 以下、或は pH 12 以上では蛋白質等の生体成分にとって変成等の問題が起きるので望ましくない。A, B 各ポリマー鎖が温度応答性の場合には転移温度の差が 5 ℃ 以上で有ることが望ましい。これ以下では 2 次刺激に伴う相変化が不明瞭となり機能発現の面で望ましくない。又、A, B 各ポリマー鎖が pH 応答性である場合は一次及び二次の刺激となる pH の変化量は 2 以上であることが望ましい。これ以下では 2 次刺激に伴う変化が不明瞭になり機能発現の面で望ましくない。

30 【0010】温度応答性ポリマー鎖を誘導するモノマーとしては N-イソプロピルアクリルアミドなどの N-アルキル置換アクリルアミド類、(メタ)アクリロイルオキシエチルビロリドン、ビニルメチルエーテルなどのビニルエーテル類など、又、ポリマー鎖としてはメチルセルロース、12%アセチル化ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシドなどが挙げられるが、温度応答能に影響を及ぼさない範囲で他のビニルモノマーと共に重合しても構わない。具体的な例としてはメチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレートなどの(メタ)アクリル酸エステル

類、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルなどのビニルエステル類、ステレン、塩化ビニル、N-ビニルビロリドンなどのビニル化合物、(メタ)アクリルアミド類などが利用できる。

【0011】pH応答性ポリマー鎖を誘導するモノマーとしては(メタ)アクリル酸、ステレンスルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸などの解離基を有するモノマーが挙げられるが、pH応答能に影響を及ぼさない範囲での他のビニルモノマー例えばメチル(メタ)アクリレート、エチル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレートなどの(メタ)アクリル酸エステル類、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルなどのビニルエステル類、ステレン、塩化ビニル、N-ビニルビロリドンなどのビニル化合物、(メタ)アクリルアミド類などと共に重合可能である。

【0012】A又Bで現されるポリマー鎖の分子量は1000から5000程度が望ましい。1000以下では刺激応答能が十分でなく空間量の変化が不十分となる。一方5000以上になると合成の点で難しくなる。

【0013】本発明のブロック、或はグラフト共重合体の合成方法は公知の方法により作る事が可能である。ブロック共重合体を合成する場合、リビング重合法、両端或は片末端にアミノ基や水酸基、カルボキシル基などの反応性基を導入したポリマー鎖を合成しこれらをカップリングする方法、イニシアーターを用いたラジカル重合法などが挙げられる。又、グラフト共重合体は、A鎖またはB鎖に対応するマクロモノマーを合成しこの後ラジカル或はアニオン重合を行うことにより合成する事が出来る。尚、pH応答性を発現するポリマー鎖は活性水素を有している為そのままアニオン重合やカップリング反応には供せない。その時にはエステル化などによりカルボキシル基を保護し共重合化の後に加水分解等で保護基をはずすことにより目的が達成される。

【0014】本発明に使用される一般式AmBnで現されるブロック、或はグラフト共重合体は刺激応答性は有するものの、条件によっては水に溶ける場合もあるので実用途を考えた場合、不溶化処理を行うことが望ましい。この方法としてはγ線照射による架橋、多官能性モノマーを用いることによる化学架橋などで達成できる。又、ポリビニルアルコールやポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレートなどの水不溶性ゲル中に閉じ込めIPNとする事でも達成できる。

【0015】尚、本発明に於けるブロック、或はグラフト共重合体はA、Bの2元系であるが、ポリマー鎖CあるいはD等を導入した多元系の共重合体とし、3種以上の刺激に対し応答可能とする事を排除するものではない。

【0016】本発明の一般式AmBnで現されるブロック、或はグラフト共重合体を主構成成分とする刺激応答

性材料に於いては、A鎖、B鎖は溶解度パラメーターが異なる事から蛋白質、多糖類、脂質、細胞成分等の生体成分及び薬剤などとの親和性(相互作用)が異なる。従って2種類以上の物質に対し選択性を発現でき、各刺激に応じてこれらの基質の吸着、放出が独立に制御可能となる為、分離精製用材料又はコントロールリリース用材料として好適である。又、一次刺激、二次刺激に対してその都度体積変化を示すためアクチュエータとしてもこれまでにない高次の運動性を獲得できる。又、該刺激応答性材料は多孔質膜表面や多孔質ビーズ表面に固定化する事によりケミカルバルブ等として利用することもできる。

#### 【0017】

【実施例】以下に実施例を用い本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲が実施例のみに制限されるものではない。

【0018】(実施例1)ガラス重合管にN-イソプロピルアクリルアミド0.1mol、アゾビスイソブチロニトリル0.5mmol、アミノエタンチオール0.027mol、溶媒としてDMF30mlを仕込み、真空中に封管し60℃下で重合を行った。再沈精製後同定を行ったところ、1分子あたりアミノ基が1つ導入された数平均分子量2500の重合体(PIPAm)が得られた。

【0019】メタクリロイルオキシエチルビロリドン0.1mol、p,p'-ジイソシアートジフェニルジスルフィド3mmolをバイレックスガラス製重合容器に取り、脱気後水銀ランプでUV照射し30℃下12時間光重合を行った。再沈精製後同定を行ったところ、数平均分子量7800、1分子中のイソシアート数が1.98の重合体(PMEEP)が得られた。

【0020】上記片末端アミノ化PIPAmと両末端ジイソシアート化MEPを反応前の末端官能基比(イソシアート:アミノ基)が1:1になるようにDMFに溶解し0℃、48時間かけてカップリング反応を行い、ブロック共重合体を得た。

【0021】このブロック共重合体を含水下でDSCを測定したところ転移温度が34℃と50℃に観察された。該共重合体をDMFに溶解しブタンジオール、触媒としてビリジンを加えガラス板上にキャストしたのち、80℃に加熱、化学架橋を導入した。真空乾燥を行いDMF等を溜去後、冷水に浸漬し含水ゲルとした。該ゲルの温度を40℃にしたところ収縮し、次いで60℃にしたところ更に収縮し、各刺激に対し独立に応答する事が分かった。

【0022】(実施例2)実施例1と同じ方法で片末端アミノ化PIPAmを調製した。また両末端ジイソシアートのプレポリマーとしてポリトリメチルシリルメタクリル酸エステル(PTMSM)を実施例1と同様に光重合で調製した。両者でカップリング反応を行いブロッ

5

ク共重合化を行い、続いて反応系に1規定塩酸を加えシリルエステルを加水分解しイソプロピルアミドとメタクリル酸の共重合体を得た。再沈精製後、DMFに溶解しここにトルエンジイソシアナートを加え化学架橋を導入しゲル化させたのち溶媒置換し含水ゲルとした。

【0023】該ゲルは30～35℃を境にそれ以下では膨潤し、それ以上の温度では収縮した。次に40℃の温水に保持した該ゲルに水酸化ナトリウム水溶液を加えp

6

H10にしたところ膨潤した。この系を20℃にしたところ該ゲルは更に膨潤し、各刺激に対し独立に応答す事が示された。

【0024】

【発明の効果】本発明の刺激応答性材料は従来のものと異なり多刺激に対し独立に応答する多機能性を有しているため各種メカノケミカル素材、アクチュエータなどの高性能化に寄与できる。